

Nucleaire Geneeskunde

Citation for published version (APA):

Heidendal, G. A. K. (2001). Nucleaire Geneeskunde: Plus Ultra. Maastricht: Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/spe.20010101gh>

Document status and date:

Published: 01/01/2001

DOI:

[10.26481/spe.20010101gh](https://doi.org/10.26481/spe.20010101gh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

067

MG
VAC
307

NUCLEAIRE GENEESKUNDE:
PLUS ULTRA

© Prof. Dr. G.A.K. Heidendal, Maastricht 2001

Vormgeving en druk:

Unigraphic, Universiteit Maastricht

NUCLEAIRE GENEESKUNDE: PLUS ULTRA

Door:

Prof. Dr. G.A.K. Heidendal

PPN: 144774277

Universitätsbibliothek

Universität Marburg

MIJNHEER DE RECTOR, DAMES EN HEREN,

Bij een ceremonieel gebeuren zoals dit, passen allerlei functies die meestal verweven zijn tot een complex geheel. Het uitstralen van prestige, macht en gezag is één van die functies waar we ons echter niet te veel bij moeten voorstellen. Het blijkt namelijk dat in het protocol van de meeste West-Europese koninkrijken, na de koning en zijn familie, de geneesheren van de koning op de 121ste plaats komen, tien plaatsen verder de burgemeester en bijna geheel achteraan op de 156ste plaats, de rij van hoogleraren.

Ik wil bij deze afscheidsrede liever gebruik maken van een andere functie, nl. deze van het reflecteren, d.w.z. al terugkijkend naar het verleden en vooruitkijkend naar de toekomst om de mogelijkheden van het kennen en kunnen van het vakgebied Nucleaire Geneeskunde onder de loep te nemen. Hierbij gaat het steeds weer, vooral als we naar de toekomst kijken, om een spanningsveld tussen continuïteit en verandering. Ook al heb ik het frustrerend gevoel dat al wat er te zeggen valt reeds lang gezegd is, toch lijkt me zo'n kennisneming nuttig, al was het maar om mezelf te vrijwaren van al te absolute uitspraken.

Ik wil beginnen met het apoptose verhaal, als voorbeeld van één van de huidige ontwikkelingen in de Nucleaire Geneeskunde, om dit verhaal vervolgens te plaatsen in een breder historisch perspectief.

Meer dan tien jaar geleden had ik in de wandelgangen van de faculteit geneeskunde alhier een toevallige ontmoeting met de biochemicus, Chris Reutelingsperger. In het gesprek dat toen plaatsvond werd mijn interesse al snel opgewekt door een onderzoek waar hij al jaren mee bezig was, nl. apoptose.

Wat is apoptose? Het is een proces dat iets te maken heeft met het doodgaan van cellen. Al heel lang kunnen we dode of necrotische cellen identificeren. Het voorkomen ervan wordt opgevat als een toevallig, chaotisch gebeuren, juist zoals we het voorkomen van sterfgevallen vaststellen in onze omgeving. Dat men er zo over dacht is toch wel opmerkelijk, als men bedenkt dat Claude Bernard reeds in de 19e eeuw de nadruk legde op een stabiel "Milieu interne" of een constante inwendige samenstelling van ons lichaam dankzij

dynamische evenwichtssituaties. Zo is ons lichaam samengesteld uit een stabiele hoeveelheid cellen, omdat er een evenwicht bestaat tussen het aantal cellen dat ontstaat en het aantal cellen dat afsterft. Zo'n evenwicht vereist echter een geordend verloop van deze processen. Het was pas in 1972 dat Kerr en medewerkers een celdood beschreven die genetisch georkestreerd is en dus ordelijk verloopt. Dit proces kreeg de naam Apoptose.

Wat er bij dit proces op cellulair niveau precies gebeurt, is uiterst complex. In het kort komt het er op neer, dat door bepaalde signalen, afkomstig van buiten of binnen de cel er processen op gang komen in de cel, waarbij deze zich van binnenuit gaat afbreken. Door een lange reeks van kettingreacties ontstaan er uiteindelijk zodanige veranderingen in de celmembraan, celskelet en celkern, dat deze uiteenvalt in kleine brokjes: apoptotische lichaampjes of apoptotic bodies. Eén van die veranderingen ter hoogte van de celmembraan is voor ons van bijzonder belang. Het blijkt namelijk dat er al heel vroeg in het apoptotisch proces een migratie plaatsvindt van een verachtig molecuul, fosfatidylserine, kortweg PS genaamd. Dit molecuul dat zich normaal aan de binnenkant van de celmembraan bevindt, gaat in een apoptotische cel migreren naar de buitenkant van deze membraan. Het is precies deze verandering in celmembraansamenstelling, deze PS-expressie, die het signaal vormt voor de celverslindende afweercellen om in actie te komen, waardoor de apoptotische cel, of wat er van overblijft, verdwijnt zonder sporen achter te laten.

Een belangrijke bijdrage van Chris Reutelingspergers onderzoek is de vaststelling dat niet alleen afweercellen gebruik maken van deze PS-expressie. In ons bloed circuleert een eiwit Annexine-V genaamd, dat ook een grote affiniteit vertoont voor het PS dat zich aan het oppervlak van apoptotische cellen bevindt. Willen we dus deze cellen in weefsel opsporen, dan zou dit kunnen door na te gaan waar zich het Annexine-V bevindt. Dit is nu precies wat Reutelingsperger deed, door aan Annexine-V een herkenbaar vlaggetje te hangen, nl. fluoresceïne markers, waardoor hij deze apoptotische cellen als het ware selectief kan zien oplichten onder de microscoop.

*Voor een nucleair geneeskundige is het geen geniale, maar eerder een voor de hand liggende gedachte, om dit fluorescerend vlaggetje te vervangen door een radioactief vlaggetje. Dit zou dan het praktisch voordeel opleveren dat een in-vitro onderzoek, d.w.z. onderzoek waarbij weefsel nodig is, wat in de

praktijk meestal een biopsie betekent, vervangen wordt door een in-vivo onderzoek. Na intraveneuze toediening kan het radioactieve annexine in het lichaam worden opgespoord door de straling die het uitzendt, buiten het lichaam op te vangen met klassieke nucleair geneeskundige technieken. Het resultaat kan dan worden weergegeven als een scintigrafie welke de ruimtelijke verdeling van de radioactiviteit in beeld brengt, of als een getal dat de gemeten hoeveelheid radioactiviteit uitdrukt. Dit getal zou men dan kunnen correleren met een apoptotische index d.w.z. de hoeveelheid apoptotische cellen t.o.v. de totale cellenpopulatie in een bepaald gebied. De realisatie hiervan vraagt echter veel tijd en energie. Men zal dus eerst trachten te weten te komen hoe groot de klinische interesse is voor zo'n nog op te zetten niet invasieve in-vivo apoptotische index! Uit gesprekken met de hoofden van meerdere klinische afdelingen bleek de belangstelling inderdaad zeer groot. Wat was de rede hiervoor? Het is bekend dat als het evenwicht tussen cel-aanmaak en celdood verstoord geraakt door een ontregeld apoptotisch proces, er zich ernstige ziekten kunnen voordoen doordat cellen die voorbestemd waren om te sterven, in leven blijven of m.a.w. te weinig in apoptose gaan (bijv. bij kanker), ofwel omdat omgekeerd cellen welke hadden moeten leven afsterven m.a.w. te veel apoptose vertonen (bijv. bij ischaemie).

Toename of afname van apoptose kan ook verkregen worden d.m.v. therapeutische stoffen die apoptose kunnen initiëren of daarentegen apoptose kunnen tegengaan (celdood-inhibitoren). Het zijn vooral deze therapeutische interventies en het impact ervan op het verloop van celdood welke in de belangstelling staan bij clinici.

De eerste praktische vraag is dan: hoe kom ik aan radioactief gemerkt annexine? Hiervoor is uitvoerig radiochemisch en radiofarmaceutisch onderzoek vereist, vooral omdat we dit eiwit graag willen merken met ^{99m}Tc , een radioactieve stof die we dagelijks gebruiken bij onderzoek op een afdeling nucleaire geneeskunde. Na eerst, in samenwerking met de industrie, geëxperimenteerd te hebben met een eigen vervaardigd radioactief annexine, werken we momenteel met een stof die ons ter beschikking gesteld wordt door een Amerikaanse firma.

Vervolgens komt de vraag of we met zo'n radioactief gemerkt annexine "überhaupt" apoptose kunnen aantonen in een in-vivo situatie. M.a.w. een

“Feasibility” studie moet worden opgezet. Om dit uit te zoeken is o.a. een model vereist waarvan bekend is dat het heel veel apoptose bevat. In deze fase speelde een andere toevallige ontmoeting een grote rol. In de koffiekamer van onze afdeling zat op een gegeven ogenblik een assistent cardiologie Leo Hofstra. Op zichzelf niets bijzonders, daar cardiologische assistenten betrokken zijn bij routine hartonderzoek op onze afdeling. Het bijzondere was, dat hij niet zoals soms voorkomt een dagblad zat te lezen, maar artikelen las over apoptose i.v.m. cardiologische afwijkingen. Dat hij hier actief bij was betrokken, bleek uit dierexperimenten waarbij hij o.a. gebruik maakte van fluorescerend annexine. In een muizenmodel waarin een ischaemie/perfusie-procedure werd verricht, kon hij aantonen dat de cellen die Annexine-V bevatten histologisch ook tekenen vertoonden van apoptose. De perfecte match was geboren tussen de afdelingen cardiologie en nucleaire geneeskunde. Het is mijn frustrerende ervaring dat zonder een enthousiaste en praktische medewerking vanuit de kliniek dit soort onderzoek niet van de grond komt. Al snel kon toen worden aangetoond dat bij patiënten met een acuut myocardinfarct, binnen de 6 uur na het optreden van de eerste klachten en na reperfusie juist en alleen in het infarctgebied, zich een stapeling voordoet van het radioactieve annexine. Deze resultaten maakten het aannemelijk, echter nog niet bewezen want dit zou biopsien vereisen van het myocard, dat annexine-scintigrafie een valide techniek is om celdood onder andere t.g.v. apoptose in-vivo aan te tonen. Deze resultaten werden recentelijk in de Lancet gepubliceerd. Ondertussen loopt het onderzoek verder om meer informatie te verkrijgen over het verloop van celdood in een groot aantal patiënten met myocardpathologie. De hoop is dat dit kan leiden tot een betere karakterisering van het ziektebeeld, zodat de beste therapeutische beslissingen kunnen worden genomen. Denk hierbij aan het gebruik van celdood-inhibitoren. Dezelfde redenering geldt voor cerebrovasculaire accidenten. Momenteel is onderzoek gestart om ook dit verder te onderzoeken.

Het is echter vooral in de oncologie, dat de verwachtingen groot zijn m.b.t. de nuttige toepassingen van in-vivo apoptose onderzoek. Oorspronkelijk was de belangstelling van de clinicus-oncoloog hiervoor beperkt, daar dit geen praktische consequenties had voor het medisch handelen. Dit veranderde snel sinds bekend is dat enerzijds de tumorregressie welke verkregen wordt

d.m.v. chemo- of radiotherapie bewerkstelligt kan worden door apoptose en dat anderzijds er momenteel uitgebreid onderzoek gaande is in de farmaceutische wereld naar stoffen die o.a. werkzaam zijn door initiatie van apoptose. De eerste nog niet gepubliceerde resultaten laten zien hoe bijv. bij een patiënt met non-Hodgkin lymfoom, welke vóór behandeling geen annexine-opname laat zien, deze duidelijk aanwezig is 24 tot 72 uur na het beëindigen van de eerste chemokuur. De tumor bleek in dit geval, in een later stadium, ook goed gereageerd te hebben op de therapie. Dit is precies de informatie waar oncologen op zitten te wachten. Ondertussen is reeds duidelijk dat deze ideale situatie slechts zelden terug te vinden is in een grotere patiëntenpopulatie. De realiteit is ingewikkelder dan men denkt en deze eerste, vermoedelijk te simplistische benadering, zal verder verfijnd, gedifferentieerd moeten worden. Vele fundamentele vragen wachten nog op een antwoord, zoals:

- Wat is de totale duur van een apoptotisch proces?
- Hoe lang kunnen we dit proces waarnemen met onze techniek?
- Is de waargenomen activiteitsaccumulatie selectief voor apoptose?
- In hoeverre is een in-vivo apoptotische index een indicator voor de prognose van een ziekte?

Ondertussen beschikken we over een uitgebreid onderzoeksteam dat vanuit verschillende disciplines deze problemen zal trachten op te helderen. De namen die bij de verschillende subgroepen horen zullen met de tijd wel veranderen, maar ik hoop dat de oorspronkelijke opzet van dit onderzoek tot een goed einde mag worden gebracht.

Toen ik rond de jaren vijftig mijn studies te Leuven begon om de titel te verkrijgen van doktor in de genees-, heel- en verloskunde, was geneeskunde vergeleken met de huidige standaarden nog beperkt: ACE-inhibitoren voor hoge bloeddruk of vaccinatie voor hepatitis waren onbekend. Sicklecel anemie was de enige overgeërfde ziekte welke bestudeerd was op moleculair niveau. De ziekte van Alzheimer werd beschouwd als een uiterst zeldzame aandoening welke amper vermeld werd in Harrison's Principles of internal medicine. Er was geen CT-scan of MRI. Nucleaire geneeskunde was een onbekend begrip, alhoewel dr. Siedlin, een endocrinoloog, reeds in 1946 de eerste succesvolle behandeling publiceerde in de J.A.M.A. van een metastatische schildklierziekte met radioactief jodium. Geneeskunde was toen voornamelijk ordenend en beschrijvend. Ter illustratie hiervan heb ik mijn propedeuticaboek uit de jaren vijftig "Het klinisch onderzoek – Deel I – prof. Arq" nageslagen. Handelend over de inspectie van de thorax staat hier o.a. vermeld: "de zieke uitgekleeft, kan rechtstaande, liggend of zittend onderzocht worden. Indien hij ligt, zal men in deze toestand de voorzijde onderzoeken, vervolgens zal men hem doen zitten om de rugzijde te verkennen etc..", en dan te bedenken dat we deze tekst ongeveer letterlijk en in deze volgorde op het examen moesten reproduceren. De kennis van onderliggende fysiologische en chemische processen om ziektebeelden te verklaren was nog erg beperkt en voornamelijk orgaangericht, waarbij morfologie en pathologische anatomie een dominante rol speelden.

Het was gedurende mijn opleiding tot internist, dat ik te Lyon op de afdeling Nefrologie kennis maakte met een uitzonderlijk clinicus en wetenschapper, prof. Bernard François. Hij was het die mijn belangstelling voor functieonderzoek initieerde en stimuleerde, zoals o.a. met het renografisch onderzoek en met bloedvolume bepalingen als onderdeel van een gedetailleerde analyse van de totale lichaamssamenstelling. Het laatste opleidingsjaar bracht ik door aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Prof. Lindeboom samen met dr. J.D. Wiener waren hier de promotoren van de diagnostische en therapeutische mogelijkheden van radioactief jodium bij schildklierpathologie. Hiermee wil ik speciaal voor de jongere generatie nucleair genees-

kundigen benadrukken dat het vakgebied zijn wortels heeft in de interne geneeskunde en meer bepaald in de endocrinologie. Laat ik hier tevens vermelden dat het Dr. J. Coenegracht, internist en vriend van Lindeboom was, die deze toepassingen te Maastricht introduceerde.

Lyon en de Vrije Universiteit waren dus de smaakmakers die mij er toe aanzetten om me verder toe te leggen op onderzoek naar pathofysiologische processen met behulp van radionucliden om beter inzicht te krijgen verwerven in ziekteprocessen. Na te Saclay een cursus te hebben gevolgd in de statistiek, wiskunde en fysica en hun toepassing in de geneeskunde onder de bezielen-leiding van de eminente prof. Kellersohn, kwam ik uiteindelijk terecht in de Mayo-Clinic Rochester Minnesota om een officiële opleiding te volgen in de nucleaire geneeskunde, onder leiding van prof. Tauxe en Dr. Heinz Wahner. Nucleaire geneeskunde was in de tijd als specialisme nog onbekend in Europa.

Om wat voor studies ging het toen eigenlijk? Voornamelijk waren het: "In-vitro en in-vivo niet beeldvormende procedures met radioactieve tracers".

De in-vitro procedures vormden de hoofdmode. Het waren studies met radioactief Fe, I, P, Ca en Cu, allemaal simpele tracers, welke kwantitatieve informatie opleverden over hun respectievelijk metabolisme. Er liep toen o.a. een uitgebreid onderzoek naar het kopermetabolisme bij de ziekte van Wilson. Dit leidde er zelfs toe dat in die dagen de taxichauffeurs in Rochester tegen een trillende patiënt, na hem diep in de ogen te hebben gekeken, kon zeggen: "Nee, mevrouw, u heeft geen Parkinson maar de Wilsons disease." Het belangrijkste instrument bij al deze metingen was de gammawisselaar en de probe, een NaI kristal, gebruikt om de radioactiviteit die het lichaam uitstraalt te registreren. Zo kon men een functie-onderzoek van de nieren verrichten, renografie genaamd met bijv. ^{197}Hg chlormerodrin waarbij er geen afbeeldingen gemaakt werden van de nieren, wat wel eens problematisch was voor het plaatsen van de probe. Deze periode zou ik als fase I willen bestempelen.

FASE II: DE BEELDVORMING

In het midden van de jaren zestig/ begin jaren zeventig kondigt zich geleidelijk een nieuwe fase aan, dankzij een verhoogde fotonenopbrengst afkomstig van ^{99m}Tc en een betere gevoeligheid van een nieuw detectie-apparaat: de gamma camera. Hierdoor beschikten we over veel hogere telsnelheden wat een revolutie teweeg bracht in de nucleaire beeldvorming. Het "imaging" aspect (pictural isotope localization, in-vivo imaging) kwam nu centraal te staan. Het waren in feite structurele beelden, verkregen door gebruik te maken van onderliggende functies zoals nierklaring, leverklaring en orgaan-doorbloeding. Dit is de bloeitijd van de statische beelden van organen met hersenen, lever- en botschintigrafie als hoofdschotels.

De metabole interpretatie van deze met technetium gemarkeerde farmaca was echter moeilijk, omdat men enkel het atoom dat radioactiviteit uitzendt kan waarnemen en dit niet noodzakelijkerwijze overeenkomt met het molecuul waaraan dit atoom gebonden is. Slechts enkele van deze nieuwe radiofarmaca werden gebruikt voor de studie van metabole processen. Het metabole onderzoek van fase I kwam dus op de achtergrond en het onderliggende proces was slechts een middel om "plaatjes" te maken. Reden dat men ook meer en meer begon te spreken over nucleaire geneeskunde als onderdeel van "imaging departments". Deze nieuwe, onverwachte en in ieder geval ongewilde ontwikkeling leidde tot verontruste reacties. Zo schreef prof. Höffer, nucleair geneeskundige te Wenen, in 1969: "This boom in scintigraphy is unjustifiable, I see a great danger in it and I hate the idea that N.M. loses its reputation". Wat was dan die reputatie? De dynamische weergave van fysiologische processen.

Het was ook in deze periode dat de nucleaire geneeskunde in Nederland tot volwassenheid kwam door het vakgebied in 1984 officieel te erkennen als een volwaardig medisch specialisme. Dit ging niet zonder slag of stoot, daar er in die dagen vele nucleair geneeskundige activiteiten verricht werden door niet-medici. Eén van de vurige pleiters voor nucleaire geneeskunde als medisch specialisme was prof. Lindeboom, welke in zijn openingsrede van 1976 in verband met het 25-jarig beoefenen van de nucleaire geneeskunde op de afdeling interne geneeskunde van de Vrije Universiteit het als volgt for-

muleerde: *"Het functieonderzoek met radionucliden dient met een zekere interpretatie te worden afgegeven. Voor die interpretatie is specifiek medische kennis nodig, te weten fysiologie, pathofysiologie, speciale pathologie en kliniek. Dit betekent dat niet alleen de behandelingen aan de patiënt door een medicus moeten worden verricht, maar dat ook de aflevering van de gegevens door hem dient te geschieden."*

Dit was in die tijd een zeer controversieel standpunt.

FASE III: HET FUNCTIONELE ASPECT

Ondertussen deden er zich op zeer verschillende gebieden nieuwe ontwikkelingen voor, welke uiteindelijk hebben geleid tot weer een nieuwe fase waarin we momenteel terecht zijn gekomen. Om wat voor veranderingen gaat het?

1. Nieuwe inzichten in bekende processen

Laat ik ter illustratie het volgende voorbeeld geven: de Captopril-renografie (CRG).

Door een goede samenwerking tussen internist-nefrologen en nucleair geneeskundigen hebben o.a. Nederlandse onderzoekers, zoals de onderzoeksgroep van Prof. De Leeuw alhier, er toe bijgedragen dat er nieuwe inzichten opdoken voor de interpretatie van anatomische en functionele testen die gebruikt worden bij de detectie van een renovasculaire hypertensie. Hierdoor is de oorspronkelijke vraagstelling: "Kan CRG patiënten detecteren welke een stenose van de art. renalis als oorzaak hebben van hun hypertensie?" veranderd in:

"Kan CRG patiënten selecteren met een hemodynamisch significante, reversibele stenose van van de art. renalis?" waarbij een revascularisatie procedure dus nut zou kunnen hebben.

2. Inzichten in nieuwe processen

Dankzij de moleculaire biologie en genetic engineering, maar ook de immunologie, haematologie, endocrinologie en vooral de oncologie beginnen we ons een preciezer beeld te vormen van het functioneren van cellen en celsystemen. Het gaat dus weer over functie-onderzoek. Met dit verschil dat het nu niet meer processen betreft op orgaanniveau zoals in fase I, maar het processen betreft op moleculair niveau. De spectaculaire toename van kennis op dit gebied heeft directe en indirecte gevolgen voor de nucleaire geneeskunde.

Als *directe invloeden* zou ik, zonder naar volledigheid te willen streven, de volgende toepassingen willen vermelden:

- Somatostatin type receptoren (SSTR's)
- Antistoffen
- Neuro-transmitters
- Annexine-V
- Vit-B12
- Farmaca

Belangrijk hierbij is, dat naast de klassieke technetiumverbindingen welke gebruikt worden voor organaafbeelding, er nu een aanbod is van een tweede generatie meer specifiek doelgerichte verbindingen.

SSTR's

Somatostatine is een eiwit dat geproduceerd wordt door de hypothalamus en pancreas en zich bindt aan specifieke receptoren, waardoor het de secretie onderdrukt van vele groeihormonen en groeifactoren. Er zijn een 5-tal subtypes van deze receptoren geïdentificeerd, SSTR's genoemd. De meeste neuroïendocrine tumoren brengen SSTR's in grotere mate tot uitdrukking in vergelijking met normaal weefsel. Deze SSTR's hebben een hoge affiniteit voor relatief kleine eiwitten. Het somatostatine analogum octreotide is hiervan het prototype. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van verschillende kleine eiwitten als radiofarmaca, doordat ze naast hun grote affiniteit voor bepaalde receptoren, snel diffunderen in de extracellulaire ruimte en snel geklaard worden met een lage achtergrond als gevolg. Tc-apcitide is hiervan een voorbeeld, een synthetisch eiwit dat zich aan bepaalde receptoren bindt welke tot expressie komen op geactiveerde bloedplaatjes en geïndiceerd is voor de diagnose van acute diep veneuze trombose. Tc-depreotide is een ander synthetisch peptide bestaande uit 6 aminozuren. Recent onderzoek toont aan dat dit produkt evengoed zou zijn als PET om een onderscheid te maken tussen het goed- of kwaadaardig karakter van een enkelvoudige long laesie.

Antistoffen

Vele nucleair geneeskundigen tonen nog steeds weinig interesse in het gebruik van radioactief gelabelde antistoffen, gezien de ontgoochelende resultaten in de jaren '70-'80, nadat de mogelijkheden hiervan eerst met

groot trompetgeschal waren aangekondigd. Een belangrijke rol speelde hierbij de grootte van het molecuul van zowel de intacte AS (150 kda) als de F(ab)2 fracties (100 kda). Wat geldt voor de kleinere eiwitten is ook hier van toepassing, nl. hoe kleiner het molecuul, hoe sneller de klaring uit het bloed en hoe makkelijker het binnen kan dringen in de extravasculaire ruimte. Het was voor ons een voorrecht om in het azM te hebben kunnen samenwerken met de researchgroep van Dr. H. Hoogenboom. Dankzij moderne technieken zoals recombinante-DNA en phage display technieken kunnen door hen volledig humane antistoffen geproduceerd worden met de meest geschikte affiniteit en aviditeit voor een bepaalde tumor en in de gewenste vorm: monomeer of polymeer. Uit de eerste gunstige resultaten met deze nieuwe generatie AS o.a. bij lymfomen blijkt reeds dat deze stoffen in de nabije toekomst een belangrijke rol zullen gaan spelen o.a. als aanvullend therapeutisch middel bij de behandeling van bepaalde kankers.

Neurotransmitters

Tot hoogte van het zenuwstelsel worden prikkels van bijv. het centraal zenuwstelsel naar een doelorgaan geleid via neurotransmitters. Met niet nucleaire geneeskundige technieken bijv. MRI kan de structuur van de gebieden in de hersenen waar deze neuroreceptoren in hoge concentratie voorkomen zichtbaar worden gemaakt. De nucleaire geneeskunde is in staat de biochemische processen die zich afspelen in deze kernen te visualiseren en te kwantificeren. Het onderzoek concentreert zich momenteel vooral op de ontwikkelingen van dopamine en serotonine transporters.

Farmaca

Nieuwe medicijnen waarbij men inzicht heeft verkregen wat hun actiemechanisme betreft kunnen vóór gebruik uitgetest worden, door na te gaan of de radioactieve analoga zich wel of niet in het bedoelde target accumuleren en dus effectief zullen zijn. Met "target" worden meestal membraanreceptoren bedoeld waarvan de studie zich in de laatste jaren revolutionair heeft ontwikkeld dankzij de studie van kleine moleculen, liganden genaamd die zich specifiek binden aan bepaalde receptoren. Deze binding veroorzaakt een ketteringreactie op cellulair niveau welke uiteindelijk leidt tot stimulatie of

onderdrukking van een bepaald proces. Dankzij radioactief gelabelde liganden kan informatie verkregen worden over de farmacokinetiek, distributie, targeting en eventueel metabolisme van deze stoffen zowel in normaal als in pathologisch weefsel. De Amerikanen spreken hier over "receptor-based nuclear medicine techniques" als één van de mogelijkheden om farmaca te evalueren. Wat deze toepassing zo attractief maakt, is de detectie van niet structurele veranderingen op picomolair niveau bij een specifiek proces. Momenteel zijn er reeds 4 à 5 internationale "Molecular imaging centers" opgericht, speciaal bedoeld voor de studie van nieuwe farmaca.

Deze nieuwe toepassingsgebieden vereisen ook nieuwe inspanningen vanuit de radiofarmacie. Een bepaald specifiek bindermolecuul ter hoogte van een targetcel of metaboolproces dient gekarakteriseerd te worden om vervolgens een biologisch actieve stof of ligand te vinden welke niet toxisch is en zich met voldoende aviditeit en specificiteit hieraan bindt. Bovendien moet dit ligand radioactief gelabeld kunnen worden, liefst zonder de bindingskenmerken te beïnvloeden. Meestal wordt hierbij gebruik gemaakt van bifunctionele chelators welke zowel aan het ligand, als aan een radionuclide binden. Dit radiobioconjugaat moet zich dan ongestoord kunnen dirigeren naar een specifieke bindingsplaats in-vivo. Zoals o.a. blijkt uit het octreotide en Annexine-V onderzoek is er veel research nodig om de meest geschikte chelator te identificeren. Het is bovendien essentieel dat de chemische synthese van deze radioactief gelabelde stoffen wordt aangeboden in de vorm van een simpele kit om klinisch bruikbaar te kunnen zijn.

Verwacht mag worden dat met deze nieuwe radiofarmaca ook het therapeutisch palet vergroot zal worden. Dit niet alleen vanwege de uitgebreide keuze van het dragermolecule, maar ook van de toegepaste radionucliden. Alfadeeltjes en Auger-electronen zijn meer attractief als het toegediende radioconjugaat geïnternaliseerd wordt in de tumorcellen en zich gaat binden aan componenten van de celkern. Octreotide, gelabeld met $^{90}\text{-Yttrium}$ door middel van een geschikte bifunctionele chelator zoals DOTA is hiervan de eerste voorbode. In de praktijk zal dus bekeken moeten worden welk radionuclide het best past bij een bepaalde toepassing. Ook de therapie met radioactief jodium, welke tot nu toe beperkt bleef tot de behandeling van schildklierafwijkingen, zou in de nabije toekomst wel eens aanzienlijk kunnen

toenemen zoals recentelijk onderzoek heeft aangetoond bij de behandeling van borsttumoren. Het magische woord bij het begin van het nieuwe millennium op gebied van therapie is de gentherapie. Zo tracht men de met recombinante technieken verkregen radioactief gelabelde DNA- of RNA fragmenten, oligonucleotiden genoemd, te binden aan hun complementaire base sequentie t.h.v. het target gen. In verschillende kankers kunnen bijv. oncogene mRNA's tot overexpressie komen. Het Auger-effect ontstaan bij het verval van ¹²⁵Jodium zou een gebiedje van zo'n 5-tal basen in het target kunnen vernietigen. Het voorlopig nog onopgeloste probleem is om het oligonucleotide veilig in de cel te krijgen. De laatste 10 jaren is er veel belangstelling ontstaan voor dendritische cellen welke nog een krachtiger tumordodende werking hebben dan antistoffen. De eerste preliminaire klinische trials met radioactief gelabelde dendritische cellen resulteerde in een indrukwekkende regressie van maligne tumoren.

Er mogen ook meer *indirecte invloeden* van deze nieuwe ontwikkelingen verwacht worden op het nucleair geneeskundig handelen. In de nabije toekomst mag een toename verwacht worden van bekende routine procedures zoals de myocardscintigrafie voor de evaluatie van de myocarddoorbloeding als gevolg van o.a. transmyocardiale laser revascularisatietechnieken of in een verdere toekomst de therapeutische angiogenese.

De farmaceutische industrie produceert meer en meer biologisch actieve stoffen die een remmende of stimulerende invloed hebben op bepaalde fysiologische processen. Zo zijn bijv. angiogeneseremmers in tegenstelling tot cytostatica niet DNA gericht, maar blokkeren bepaalde receptoren die de groei van kleine haarvaatjes in de tumor sturen. Deze receptoren komen alleen voor op de endotheelcellen van tumorbloedvaatjes. Daardoor pakken ze specifiek de ziekte aan en vernietigen geen andere delen van het lichaam waar ook celdeling plaatsvindt. Daardoor zijn deze stoffen ook minder toxisch dan de klassieke behandelingen. Werd in het verleden met de conventionele chemotherapie de MTD (maximum tolerabele dose) bepaald en het cytotoxisch effect gemeten door te kijken of er veranderingen optraden in tumorvolume metingen, met de nieuwe farmaca spreekt men van de MBD (maximum biological dose), d.w.z. de dosis waarbij het maximale biologische effect kan worden waargenomen. Hiervoor is tumorregressie niet

langer meer de graadmeter om therapie te evalueren. Men is op zoek naar "biologische- of functionele effecten" d.w.z. op zoek naar veranderingen in bijv. scintigrafische indices die gedetecteerd kunnen worden lang vóórdát er enige verkleining is waar te nemen in het tumorvolume. Een in-vivo gemeten apoptotische index, verkregen met ^{99m}Tc Annexine-V, zou bijv. het therapeutisch effect kunnen meten van AIDD's (apoptose induced drug delivery). Andere radiofarmaca zoals FDG, DNA-precursoren of cyanocobalamine kunnen daarentegen een proliferatie-index bepalen. Door beide onderzoeken te combineren zou een celdood/proliferatie ratio kunnen bepaald worden d.m.v. een multitracers studie. De klinische belangstelling hiervoor is erg groot.

Ook nieuwe niet nucleair geneeskundige tests kunnen van invloed zijn op nucleair geneeskundige procedures. Een typisch voorbeeld hiervan zijn de metingen van stoffen die geproduceerd worden door tumorcellen en niet door normale cellen, de zogenaamde tumormarkers. Zo heeft de bepaling van thyreoglobuline de plaats van de totale lichaamsscintigrafie als onderzoek bij de follow-up van patiënten met schildkliercarcinoom sterk beïnvloed. Er worden steeds meer tumormarkers gedetecteerd. Men maakt zelfs een onderscheid tussen diagnostische, prognostische en follow-up markers.

3. Nieuwe ontwikkelingen op gebied van nucleaire en andere imaging technieken

Positron Emissie Tomografie (PET) is een onderzoekstechniek waarmee ik gedurende mijn hele professionele loopbaan, zowel aan de Vrije Universiteit als aan de Universiteit Maastricht, geconfronteerd ben. Een techniek zo oud ongeveer als de nucleaire geneeskunde zelf, met theoretisch zeer vele mogelijkheden voor functionele beeldvorming door gebruik te maken van radioactief C.O.N.. De bouwstoffen van onze organische moleculen. Dankzij vernuftige modellen kunnen in principe met kinetische studies verschillende parameters berekend worden betreffende het metabole gedrag van vele stoffen zoals: glycolyse, aminozuren of zuurstofverbruik en eiwitsynthese. Na eerst de cardiale en neurologische toepassingen gepropageerd te hebben werpt iedereen zich nu op de oncologische toepassingen met ^{18}F -FDG als voornaamste tracer die alom beschikbaar is en redelijk geïnventariseerd is

d.m.v. statische plaatjes. Zo publiceerde de groep uit Groningen recent in de N.E.J. Med. de waarde van PET voor de preoperatieve stadiëring van het niet kleincellig longcarcinoom. Niet alleen de financiële voordelen zijn hier belangrijk, maar ook de merkbare verbetering voor de kwaliteit van leven, doordat overbodige ingrepen zoals mediastinoscopie of thoracotomie vermeden kunnen worden. De verwachtingen van PET zijn dus hoog gespannen. Het is voorlopig nog wachten op dergelijke overtuigende studies voor andere toepassingsgebieden. Essentiële punten bij het PET-onderzoek vragen na zoveel jaren nog steeds om een algemeen aanvaarde oplossing, te weten:

- De optimale methode voor de analyse van FDG-opname in bijv. een tumor is nog steeds niet gedefinieerd en is dringend nodig bijv. voor de evaluatie van therapierespons.
- Sinds vele jaren tracht men kwantitatieve gegevens te verkrijgen bijv. over de snelheid van het glucosemetabolisme d.m.v. kinetische studie, echter zonder succes.
- ^{18}F heeft veel meer labelingsmogelijkheden dan alleen met FDG.

Waarom blijft het klinisch PET-onderzoek beperkt tot één enkele tracer? Deze PET-indicaties moeten steeds weer geconfronteerd worden met andere, meestal eenvoudiger en goedkopere methodes die beschikbaar komen voor klinisch gebruik. Zo zou volgens een recente studie een klein eiwit, depreotide gemarkeerd met $^{99\text{m}}\text{Tc}$, in vergelijking met PET zelfs beter zijn voor de correcte classificatie van een solitaire longhaard als maligne of benigne op basis van kosten-effectiviteitsstudies. Daar het kosten-effectiviteitsprofiel van nieuw te introduceren technieken zeer belangrijk is geworden moet bij PET-onderzoek "doelmatigheid" voorop staan om te komen tot verantwoorde indicaties die een gezondheidswinst betekenen tegen acceptabele kosten. Dit betekent o.a. dat het niet meer voldoende is de sensitiviteit en de specificiteit van een bepaald onderzoek aan te tonen. Op dezelfde wijze dienen natuurlijk ook coincidentie-systemen te worden beoordeeld. Een ongecontroleerde aanschaf van deze apparatuur door alle afdelingen nucleaire geneeskunde is zeker voorbarig en ongewenst. Ik sta achter het standpunt van de Raad van Bestuur van het azM wat betreft het PET-beleid voor Maastricht. Voor specifieke klinische vraagstellingen kan gebruik worden gemaakt van bestaande PET-centra in deze regio.

Wat is of wordt op korte termijn de impact van niet-nucleaire beeldvormende technieken op nucleair geneeskundige onderzoeken? In het verleden heeft bijv. de echografie de leverscintigrafie vervangen en de computertomografie de hersenscintigrafie met pertechnetaat. Het axioma dat onderzoeken gericht op een afdeling radiologie structurele of anatomische informatie geven in tegenstelling tot nucleaire geneeskunde, waar het gaat om functioneel onderzoek, is obsoleet geworden. Zo kan men met functionele MRI (kernspinresonantie tomografie) hersenactiviteit meten vergelijkbaar met PET-onderzoek. Doorbloeding van organen en een beperkt aantal metabole reacties kunnen met MRI gemeten worden waarbij echter, in tegenstelling tot nucleaire geneeskunde, grote hoeveelheden vereist zijn van kernspinresonantie gevoelige atomen.

Wordt "Fusion-imaging" een realiteit? Vele fysische aspecten zijn na jarenlang onderzoek nog steeds niet opgelost en misschien blijft het uiteindelijk wel bij een "wishfull-thinking". Wat zal de impact worden van de "Hybride-beeldvormde" technieken? Allemaal vragen die door middel van verder onderzoek beantwoord zullen moeten worden. Op het ogenblik doen natuurkundigen in de M.I.T. (Massachusetts Institute of Technology) in Boston onderzoek met een nieuwe optische techniek waarmee o.a. kankercellen in een zeer vroegstadium kunnen worden opgespoord. Velen verwachten hiervan een revolutionaire doorbraak. De consequentie hiervan voor nucleaire geneeskunde of radiologie is op dit moment nog volledig onbekend. Laten we alert blijven voor deze nieuwe ontwikkelingen.

Het begrip "doelmatigheid" brengt mij ten slotte bij het laatste punt dat ik nog even wil vermelden.

4. Maatschappelijke veranderingen

De vele numerieke analyses welke tegenwoordig vereist worden zoals:

- Evidence based medecine, een soort wetenschappelijk verantwoord medisch handelen.
- MTA: Medical Technology Assessment.
- Kwaliteitsonderzoek in de vorm van audits; ieder ziekenhuis is trots als het een certificaat "geaccrediteerd" op de deur kan plakken.

Al dit onderzoek naar effectiviteit of doeltreffendheid en efficiency of doelmatigheid is niet zozeer bedacht door clinici, maar ingegeven door maatschappelijke veranderingen, welke zich vooral na de tachtiger jaren hebben voorgedaan. Door financiële beperkingen kwam er een grotere politieke betrokkenheid. Tevens nam het aantal patiënten toe dat steeds explicietere kwaliteitseisen ging stellen. Hieruit ontwikkelde zich een systeem dat past bij het denken van de "Homo economicus" of het calculerende personage. Door de gezondheidszorg als een "produkt" te gaan beschouwen, dient deze centraal beheerst te worden. Het gevolg is een management dat, zoals in ieder bedrijf, maatregelen kan en laat nemen die het professionele domein van de artsen aantasten. Het gevaar is niet denkbeeldig dat bijv. beslissingen over wel of niet behandelen of welk beeldverwerkende techniek te gebruiken bij een bepaald ziekteproces niet alleen meer gebaseerd zijn op wat best is voor de patiënt, maar ook wat best is om de kosten te beheersen. Deze trend is op het niveau van nationale of regionale beleidsbeslissingen voor gezondheidsvoorzieningen onomkeerbaar.

Ik heb getracht aan te tonen hoe nucleaire geneeskunde zich in de loop van de tijd, tot en met vandaag, gemanifesteerd heeft als een continu proces met wisselende accenten. Van een zuiver metabole onderzoeksmethode naar orgaanscintigrafie, waarbij de onderliggende functie als middel werd aangewend, tot de omgekeerde situatie waarin we ons momenteel bevinden nl. het functie-onderzoek op moleculair niveau door middel van scintigrafische technieken.

Bovendien toont dit overzicht aan, dat het specialisme niet op zichzelf kan bestaan, maar is ingeschreven in een bepaalde medische en sociale cultuur die steeds weer evolueert. Deze ontwikkeling is gepaard gegaan met een *toename van de complexiteit*. Er is een wereld van verschil tussen de behandeling van schildklierafwijkingen met radioactief jodium en de therapie van lymfomen met radioactief gelabelde antistoffen, tussen de interpretatie van een botscintigram en een annexine-scintigram. De rede hiervoor is dat de fysiologische processen zelf, vooral op cellulair niveau, complex blijken te zijn. Naast de cascade van biochemische processen welke zich op cellulair niveau afspelen zoals bij apoptose, treden er allerlei interacties op tussen de cellen en de organen zelf. Op al deze niveaus bestaan er specifieke routes welke d.m.v. biologische signalen op elkaar inwerken om een uiterst complex netwerk te vormen. Een overvloed aan moderne technieken, waaronder de nucleaire geneeskunde, maken het mogelijk om bepaalde deelaspecten van dit complex gebeuren in kaart te brengen. Wil nucleaire geneeskunde ook in de toekomst zijn aanwezigheid in het medisch handelen kunnen verantwoorden, dan zullen hieruit de nodige praktische gevolgen getrokken dienen te worden. Zo blijft de samenspraak met klinici in ons vakgebied een *conditio sine qua non*. Echter ziekenhuizen gaan fuseren, worden steeds groter, de klinici krijgen het steeds drukker waardoor de interactie tussen collega's afneemt. Terecht wordt dan ook het belang benadrukt van de informatie- en communicatietechnologie. Het is echter essentieel dat nucleair geneeskundigen naast hun specifieke kennis ook op de hoogte zijn en blijven van de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de basiswetenschappen, willen ze effectief blijven communiceren met collega's uit andere vakgebieden.

Vooral van nucleair geneeskundigen werkzaam in academische ziekenhuizen mag verwacht worden dat hun kennis van concepten en basale principes de fundamentele vormen voor toekomstige nieuwe toepassingsgebieden. Belangrijke ontwikkelingen vinden steeds vaker plaats op het grensvlak van disciplines. Een multidisciplinair onderwijsprogramma dat gedeeltelijk verzorgd wordt door andere specialismen zou een welkome bijdrage leveren. Selectief congresbezoek is uiterst inspirerend. Hiermede bedoel ik vooral niet-nucleair geneeskundige congressen, waar nieuwe ideeën en inzichten besproken worden die buiten de actuele grenzen van het eigen vakgebied liggen, maar een belangrijke impact kunnen hebben op toekomstige toepassingsmogelijkheden. Een nauwere samenwerking tussen nucleair geneeskundigen en basale wetenschappers zou gestimuleerd moeten worden. Deze laatste moeten hierbij wel begrijpen dat diagnostici en klinici niet zo briljant zijn dan zij, of "anders briljant zijn" dan zij en dat patiënten niet gelijk gesteld kunnen worden met nauwkeurig gedefinieerde biologische systemen. Een regulier overleg en eventuele samenwerking tussen academische afdelingen nucleaire geneeskunde, welke in het verleden sporadisch heeft plaatsgevonden, zou opnieuw geactiveerd moeten worden. Gezonde competitie is goed, ja zelfs noodzakelijk. Een geest van rivaliteit is echter funest. Ten slotte is een goede samenwerking met de industrie een onmisbare schakel bij het ontwikkelen of het verder perfectioneren van nieuwe radiofarmaca. Hierbij dient echter de onafhankelijkheid en objectiviteit van het onderzoek gevrijwaard te worden.

Ik wil dit overzicht afsluiten na eerst benadrukt te hebben dat, ook al maakt nucleaire geneeskunde voornamelijk gebruik van technologische methodieken, ik geen verdediger ben van een technologisch imperatief d.w.z. de opvatting dat technologie de oplossing biedt of zal gaan bieden voor al onze problemen. De gedachte bijv. dat door revolutionaire ontwikkelingen in de genetica we eindelijk het zo verlangde eeuwige leven zullen bereiken. Of - in het verlengde hiervan - het idee van een "integrale kwaliteitszorg" d.w.z. dat de toepassing van wetenschappelijke inzichten, dankzij formalisering en proceduralisering in de gezondheidszorg leidt tot een perfect gestuurd en gecontroleerd proces! Kortweg het beeld van een "Brave new world", een uitdruk-

king van het moderne streven, waarin integrale zorg herleid wordt tot een geheel van functies die allemaal technisch wetenschappelijk benaderd kunnen worden. Geneeskunde is echter geen natuurkunde. Het primaire doel in de gezondheidszorg is niet het vergroten van onze medische kennis, doch het bevorderen van de gezondheid. Kennisverwerving is hierbij een essentieel middel. Er is iets fundamenteel mis met de gezondheidszorg in een welvaartsstaat als de onze, indien we ons blind staren op de invoering van high-tech procedures, terwijl aan de meest fundamentele behoefte in de gezondheidszorg niet voldaan wordt. Denk aan de bejaardenzorg, de wachtlijstproblematiek etc.. Artsen die patiëntenzorg verrichten, en nucleair geneeskundigen vallen hier ook onder, staan steeds weer voor het probleem dat ze enerzijds moeten objectiveren en anderzijds de patiënt als subject tot zijn recht moet laten komen. De uitspraak van één van de gebroeders Mayo, William Mayo, gedaan in 1910 blijft in mijn ogen nog steeds geldig: "The best interest of the patient is the only interest to be considered". Niet altijd zal een dokter in de ogen van managers "effectief" handelen als hij zich tot de individuele patiënt richt. Een patiënt als persoon te behandelen is wat anders dan hem als een geheel van functies te zien. Dit vergt een speciale attitude nl. die van respect. Dit betekent ook dat naast kennis en ervaring onzekerheid een plaats blijft behouden in het medisch handelen. Er zijn meer zaken die we niet kennen dan die we wel kennen. Medisch wetenschappelijke uitspraken die we graag met veel trompetgeschal aankondigen op congressen moeten aan de patiënt dikwijls met meer omzichtigheid worden medegedeeld. Zoals John Keats het zo mooi uitdrukte: "Man should not dispute and assert but whisper results to his neighbour". Toegepast op mijn vakgebied betekent dit o.a. dat nucleair geneeskundig personeel dient open te staan voor wat een patiënt beleeft op het ogenblik dat hij een botscentigrafie ondergaat voor het diagnosesen van een prostaat- of mammacarcinoom en niet alleen maar uitkijkt naar het wel of niet aanwezig zijn van hotspots. Alle redes en dus ook deze, worden gekenmerkt door hun rethorisch karakter. Men tracht en ik heb getracht, u te overtuigen. Ik ben me bewust dat mijn persoonlijke ervaringen en achtergrond mijn oordeelvorming hebben beïnvloed. Ik realiseer me dat we met z'n allen de wereld zien vanuit verschillende perspectieven en dat mijn manier van zien in die zin uniek is. Het

was dus niet de bedoeling om u op het einde van mijn professionele loopbaan een "groot verhaal" voor te houden waaruit zou moeten blijken hoe we er uiteindelijk in geslaagd zijn de menselijke conditie te overwinnen. Steeds opnieuw blijkt het inzicht in waar we staan, wat we zijn, ook moleculair biologisch, weer te veranderen. Daarin is veel gebeurd en het was voor mij een groot genoegen en een voorrecht daaraan deel te hebben mogen nemen. Zoals voor vele generaties vóór mij en nog heel vele generaties na mij gaat het verhaal verder. Een verhaal van een steeds vollediger wordend totaalbeeld waar zekerheden en onzekerheden naast elkaar zullen blijven bestaan. Deze wijsheid wordt door de Mayo Clinic onder zijn medewerkers als volgt verspreid: "The art of living in peace with that which we cannot change, the courage to change that which can be changed and the wisdom to know the difference".

Ik wens mijn opvolgers veel succes met de verdere invulling van dit verhaal. Plus ultra : ga steeds verder.

WOORDEN VAN ERKENNELIJKHEID.

Rest me nog een dankwoord te richten tot al diegenen die direct of indirect een rol hebben gespeeld gedurende mijn professionele loopbaan. In het bijzonder wil ik vermelden:

Martine, jij hebt me steeds de ruimte gegeven om me te kunnen concentreren op mijn werk, niettegenstaande je eigen drukke medische activiteiten. Dit was vooral mogelijk doordat je steeds klaar stond om een groot gedeelte van de kinderopvoeding op je te nemen. Als ik nu naar het resultaat kijk, ben je daar ook zeer goed in geslaagd.

Ik wil in het bijzonder bedanken Jan-Dirk Wiener. Je werd alom geprezen om je uitzonderlijke kennis van de schildklierpathologie. Jouw kritische, scherpe en logisch gestructureerde geest heeft me steeds gestimuleerd. Maar ook je openheid voor de vele niet medische aspecten van het leven was voor mij een geweldige beleving.

Hooggeleerde Teule, beste Jaap,

Na Marie van der Vis-Melsen was jij mijn tweede assistent in opleiding voor nucleaire geneeskunde en zijn we later samen opgetrokken aan de V.U. en gedeeltelijk in Maastricht als collega's en medewerkers. Wat ik speciaal in je waardeer is je vrije geest, je relativiseringsvermogen, je opbouwende kritische instelling, maar in het bijzonder je loyaliteit en je vriendschap. Het was en is een onuitwisbare ervaring.

Mijn dank gaat verder naar al mijn oud-assistenten en huidige assistenten in opleiding. Alle medewerkers van afdelingen nucleaire geneeskunde van de V.U. en van het azM, waarmee ik zo prettig heb kunnen samenwerken. Jullie waren de voornaamste reden voor de goede sfeer en het aangename werkklimaat dat er steeds heerste op beide afdelingen.

Mijnheer de rector magnificus, leden van het bestuur van de U.M., mijnheer de decaan en leden van de Raad van Bestuur van het azM. U allen wil ik bedanken voor het feit dat u mij gedurende een periode van 14 jaar de moge-

lijkheid heeft geboden om de academische afdeling nucleaire geneeskunde in het azM, na Dr. Coenegracht zaliger, verder op te bouwen.

Ik wil van deze gelegenheid gebruik maken om de organisatoren van de U.M. samen met de Vlamingen te feliciteren met de oprichting van een universiteit die de eerste aanzet in Europa zal geven bij het streven naar een uniform stelsels in het hoger onderwijs: de transnationale universiteit (TUL).

Dank u allemaal, die de moeite heeft genomen om hier vandaag aanwezig te zijn en naar mij heeft willen luisteren.

Ik heb gezegd.